

論文内容の要旨

報告番号	氏名	服部 宏志
NHE-1 阻害薬はイソプロテレノール誘導肥大ラット心臓の左心室心筋スライスの Ca^{2+} トランジェントを正常化する		

論文内容の要旨

【背景】慢性心不全患者においては、持続的な交感神経活動の亢進と心筋における Ca^{2+} ハンドリング障害が特徴的である。我々はイソプロテレノール (ISO) 持続投与によって、心肥大形成とともに筋小胞体の Ca^{2+} ポンプ (SERCA2a) の機能低下がおこり、その結果として細胞膜の Na^+/Ca^{2+} 交換体-1 (NCX-1) の活性化が起こることや Na^+/H^+ exchanger-1 (NHE-1) 阻害剤は ISO 誘導肥大心の筋小胞体 (SR) の Ca^{2+} ポンプである SERCA2a の発現抑制を回復させ、 Ca^{2+} ハンドリング機能障害を改善している可能性を有することを先行研究で示した。

【目的】本研究では、ISO 誘導肥大心における新規の Na^+/H^+ 交換体-1 (NHE-1) 選択的阻害薬 (BIIB 723) による心肥大形成の抑制のメカニズム解明を心筋スライスの Ca^{2+} トランジェントを用いて検討した。

【方法】雄性ウイスターラット (8-12 週) は、生理食塩水を投与したコントロール群 (CTL)、NHE-1 選択的阻害剤 (BIIB723、 $3.0 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) 投与群 (NHEI)、ISO ($1.2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$) 投与群 (ISO)、ISO+BIIB723 投与群 (NHEI+ISO) の4群に分けた後、摘出した心臓の単離心筋細胞で NCX-1 の活性をパッチクランプ法で調べ、また $300 \mu\text{m}$ の厚さの心筋スライスを作製し、 Ca^{2+} トランジェント測定を行った。

【結果】ISO 群における左室壁の肥厚、心体重比および左室体重比の増加は、BIIB 投与によって有意に抑制された。ISO 群において増加した単離心筋細胞の NCX-1 活性は、BIIB 投与によって抑制されなかったが、ISO 群で短縮した心筋スライスの Ca^{2+} トランジェントは生食対照群と同等の持続時間を示したことから、この Ca^{2+} トランジェントの正常化は、増加した NCX-1 活性の抑制によるものではないことが示された。

【結論】BIIB 投与したことにより、SERCA2a タンパク量の回復が起こり、SERCA2a の機能回復が ISO 群において短縮した Ca^{2+} トランジェントを正常化したと考えられる。

本研究は、心機能不全をもつ初期の高血圧患者に対する臨床的治療の基盤となる証拠を提供した。